

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-337083

(P2001-337083A)

(43) 公開日 平成13年12月7日 (2001.12.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)
G 0 1 N 31/20		G 0 1 N 31/20	2 G 0 4 2
21/27		21/27	Z 2 G 0 4 3
21/64		21/64	Z 2 G 0 5 4
21/77		21/77	B 2 G 0 5 9

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-158134(P2000-158134)

(22) 出願日 平成12年5月29日 (2000.5.29)

(71) 出願人 000002130

住友電気工業株式会社

大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号

(72) 発明者 平田 嘉裕

兵庫県赤穂郡上郡町光都3丁目12番1号

住友電気工業株式会社播磨研究所内

(74) 代理人 100064746

弁理士 深見 久郎 (外4名)

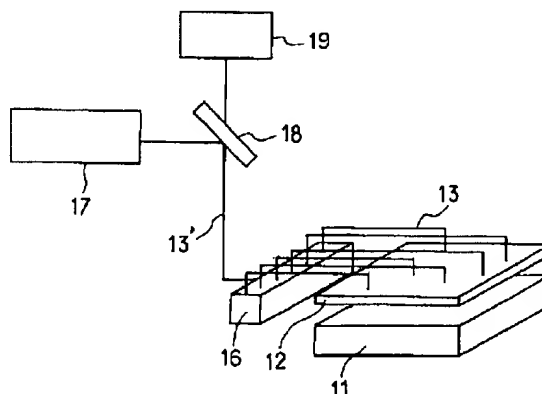
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ化学分析システム用光学系

(57) 【要約】

【課題】 マイクロ化学分析システムのための、高速処理に適した汎用性の高い光学系を提供する。

【解決手段】 マイクロ流体チップ11に存在する複数の被検出部（フローセル、キャピラリー等）からの光を検出装置19に導くための光学系は、光スイッチ16、および光スイッチ16に接続される光ファイバー13を備える。光ファイバー13は、マイクロ流体チップ11の各被検出部に対向する。光スイッチ16は、切り替え機構により、必要なとき必要な光路を選択する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の被検出部を有するマイクロ化学分析システムにおいて、各被検出部からの光を検出装置に導くかまたは光源からの光を各被検出部に導くための光学系であって、

光スイッチ、および前記光スイッチから各被検出部にそれぞれ伸びる光導波路を備える、マイクロ化学分析システム用光学系。

【請求項2】 前記光導波路が光ファイバーである、請求項1に記載のマイクロ化学分析システム用光学系。

【請求項3】 前記光スイッチは反射型ミラーを有するものである、請求項1または2に記載のマイクロ化学分析システム用光学系。

【請求項4】 前記被検出部はマイクロ流体チップに形成されている、請求項1～3のいずれか1項に記載のマイクロ化学分析システム用光学系。

【請求項5】 レーザー誘起蛍光法、吸光分析法、化学発光測定法またはシンチレーション・プロキシミティ・アッセイに適用されるものである、請求項1～4のいずれか1項に記載のマイクロ化学分析システム用光学系。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、マイクロ化学分析システムに使用される光学系に関し、特に、微量のサンプルについて光分析を行うのに適した光学系に関する。

【0002】

【従来の技術】近年のマイクロマシン技術の進展により、流体を扱う分野においても、大きな技術革新が進んでいる。その応用例の一つとして、マイクロ・トータル・アナリシス・システム(μ TAS)と呼ばれているマイクロ化学分析システムがある。従来大きなカラムを用いて行っていたDNA分析や他の有機化合物の分析に対し、このシステムによる分析では、微量のサンプルについて小型の装置で高速に処理を行うことが可能になる。このシステムに関し、バイオテクノロジーの分野では特にDNA分析への応用、環境測定分野では特に環境モニタリングシステムとしての応用が期待され、それらの一部は既に応用が進んでいる。もう一つの応用例として、マイクロリアクターも注目されている。従来大きな反応槽で行われていた化合物の合成に対し、マイクロリアクターによれば、小さな反応容器において、(1)温度コントロールを厳密に行って副反応を抑制し収率を上げることができ、(2)爆発性の反応を応用することが可能になり、(3)小さな反応容器を並べ、その間をマイクロ秒程度で移動させることにより、これまで不可能であった反応の抑制が可能になる、などのメリットが提唱されている。

【0003】 μ TASおよびマイクロリアクターのいずれにしても、重要な点は、装置をいかに小型化し、処理

をいかに高速化するかである。装置の小型化については、たとえば、これまで使用されてきた大きなカラムを、電気泳動を利用したマイクロキャピラリーに変更して大きな効果が得られるようになってきた。装置の小型化に伴って分離時間が飛躍的に短縮され、処理速度も大幅に短縮されるようになってきている。一方、これらシステムにおいて、検出速度の高速化はいまだ十分とはいえない状況である。

【0004】R. A. Mathies, P. C. Simpson and A. T. Woolley, DNA analysis with capillary array electrophoresis microplates, Proc. of Micro Total Analysis Systems, '98, pp.1-6, 1998 は、レーザー誘起蛍光法(LIF)によるDNA検出の高速化に関し、キャピラリーアレイの間隔を狭くして密集させ、ガルバノミラーを使用してレーザースキャンを行う方法を提案する。図1は、その方法を模式的に示している。マイクロ流体チップ1に設けられる各キャピラリー2は、光源であるアルゴンレーザー7からのレーザー光によりスキャンされる。レーザー光は、ハーフミラー8およびガルバノミラー4を経由してキャピラリー2に照射される。キャピラリー2からの光は、ミラー4および8を経由して検出装置である光電子倍增管9で測定される。この方法によれば、レーザーによるスキャンのため、高速処理できるキャピラリーアレイは、線状に並んでいる必要がある。したがって、この方法は、キャピラリーの設計に制約があり、あらゆる用途に応用可能であるとはいえない。

【0005】A. E. Bruno, E. Baer, R. Volkel and C. S. Effenhauser, Microoptical fluorescence detection for chip-based multiplexed analysis system, Proc. of Micro Total Analysis System '98, pp.281-285, 1998 は、面発光レーザー等によって二次元状にレーザーを発生させ、二次元状に並んだセルを透過した光を二次元アレイのCCD素子で検出する方法を提案する。この方法は、LIFに適用され、計測を同時に行うことで高速化を図ろうとしている。しかし、この方法において、セルは二次元的に配置する必要があり、セルの配置は限定される。光源には、面発光レーザーあるいは通常のレーザー光を回折型光学素子(DOE)で二次元的に分岐したものを使用する必要がある。また、この方法において、被検出部はCCDであり、検出感度にも制約がある。この方法もあらゆる用途に応用可能であるとはいえない。また、これを吸光スペクトル分析に応用しようとすると、白色ランプを光源とする必要があり、実質的に応用不可能である。

【0006】L. J. Nelstrop and G. M. Greenway, Investigation of chemiluminescent microanalytical systems, Proc. of Micro Total Analysis Systems '98, p.355-358, 1998 は、化学発光(CL)の検出に光電子倍增管(PMT)を使用して感度を向上させ、イベント蓄積に必要な時間を短縮して高速化を図る方法を提案す

る。この方法は、光源不要が特徴のCLでありながら、被検出部が小さくならないために、装置が大型化してしまう。また、この方法において高速化にはスキャンが必要となる。スキャンする光学系を構築すると、他のパーツとの干渉が問題となったり、装置が大型化する問題がある。

【0007】以上述べてきたように、マイクロ化学分析システムに関し、従来技術は、必ずしも汎用的ではなく、検出するセルやキャピラリーの配置や形状に制限を与えてしまう。また、従来技術では、検出方法も制限されてお

り、様々な光検出方法に適用できる高速化の手法が求められている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の一つの目的は、マイクロ化学分析システムについて、汎用性の高い光学系を提供することである。

【0009】本発明のさらなる目的は、マイクロ化学分析システムについて、高速処理に適した光学系を提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明により、複数の被検出部を有するマイクロ化学分析システムにおいて、各被検出部からの光を検出装置に導くかまたは光源からの光を各被検出部に導くための光学系が提供され、該光学系は、光スイッチ、および該光スイッチから各被検出部にそれぞれ伸びる光導波路を備える。

【0011】本発明による光学系において、典型的に、光導波路は光ファイバーである。また、光スイッチは反射型ミラーを有するものであることが好ましい。

【0012】本発明による光学系に関し、典型的に、被検出部はマイクロ流体チップに形成されているものである。

【0013】本発明は、たとえば、レーザー誘起蛍光法、吸光分析法、化学発光測定法またはシンチレーション・プロキシミティ・アッセイに適用することができる。

【0014】

【発明の実施の形態】本明細書において「被検出部」は、検出の対象となる物（被検物）が検出または測定のため収容される部分を指す。そのような被検出部は、たとえば、サンプルを保持するセル、サンプルが流されるフローセルあるいはキャピラリーである。本発明の光学系によれば、このような被検出部を複数有するマイクロ化学分析システムにおいて、各被検出部からの光は、光導波路を介して検出装置に導かれ、あるいは、光源からの光は、光導波路を介して各被検出部に導かれる。光導波路は、典型的には光ファイバーであるが、他の光導波路、たとえば基板に形成されたものでもよい。光導波路は、被検出部の配置に応じて任意のパターンで配置することができ、したがって、本発明による光学系は、汎用

性の高いものである。本発明において、光導波路は光スイッチに接続される。光スイッチは、光の断続あるいは光路の切り替えを行う素子である。本発明によれば、光スイッチにより、適当なタイミングで、必要な時間に必要光路（光導波路）を選択することができる。本発明による光学系は、複数の光導波路を光スイッチに接続することにより、高速で光路の選択、切り替えが可能な検出系を実現する。本発明において、光スイッチには、光ファイバー、ミラー、プリズム等を電磁氣的に駆動させるメカニカル光スイッチ、バルク型光変調素子と微小光学素子を組み合わせた光スイッチ、導波路型光スイッチ、サーモキャピラリー光スイッチ等を使用することができる。特に、本発明は、光のスペクトル情報を得たり、光そのものをカウントする分析システムに適用される。したがって、本発明では、電気的な変換を行わず、光そのものを切り換える形式の光スイッチ、たとえば反射型ミラーを用いたものを好ましく使用することができる。以下、本発明による光学系を用いたマイクロ化学分析システムの具体例を図を参照して説明する。

【0015】図2は、LIFに本発明を適用した例を示す。被検出部である複数のフローセルあるいはキャピラリーが配置されたマイクロ流体チップ11の上には、マイクロレンズを有するホルダー12が設けられる。ホルダー12には、複数の光ファイバー13が接続されている。ホルダー12は、各光ファイバー13を各被検出部（各フローセルあるいは各キャピラリー）の位置に保持する。光ファイバー13を保持する構造は、たとえば図3に示すとおりである。図3において、ホルダー12には、光ファイバー13が差し込まれ、固定されている。ホルダー12において、光ファイバー13の先端に対応する位置には、光ファイバー13からの光を収束するため、マイクロレンズ14が設けられている。ホルダー12の下には、サンプルが流される流路15（たとえばフローセルまたはキャピラリー）を有するマイクロ流体チップ11が配置される。光ファイバー13の先端は、流路15に光を照射すべく、あるいは流路15からの光を受けるべく、流路15に対向する。一端がホルダー12に結合された光ファイバー13の他端は、光スイッチ16に接続される。光スイッチ16には、ホルダー12に接続された光ファイバー13のすべてが接続されている。

【0016】光源であるアルゴンレーザー17からの光は、ハーフミラー18で反射され、光ファイバー13'を介して光スイッチ16に導かれる。光スイッチは、切り替え機構により、特定の光ファイバー13に光を導く。そして、特定の被検出部に保持されるサンプルにレーザー光が照射される。レーザー光が照射されたサンプルから発せられる蛍光は、光ファイバー13、光スイッチ16、光ファイバー13'およびハーフミラー18を介して検出装置19（光電子倍增管）によって検出さ

れ、サンプルの状態が光学的に測定される。

【0017】図4は、吸収スペクトル測定のためのシステムを示す。このシステムでは、光源27から光を供給する系と、被検出部からの光を導くための系がそれぞれ独立して設けられている。被検出部である複数のフローセルあるいはキャピラリーを有するマイクロ流体チップ21は、二つのホルダー22aおよび22bに挟まれている。ホルダー22aには、複数の光ファイバー23aが接続されている。ホルダー22aは、各光ファイバー23aを各被検出部（各フローセルあるいは各キャピラリー）の位置に保持する。光ファイバー23aを保持する構造は、たとえば図3に示すものと同様であり、ホルダー22aには、光ファイバー23aが差し込まれ、固定される。ホルダー22aにおいて、光ファイバー23aの先端に対応する位置には、光ファイバー23aからの光を収束するため、マイクロレンズが設けられる。光ファイバー23aの先端は、光を照射すべく、被検出部に対向する。一端がホルダー22aに結合された光ファイバー23aの他端は、光スイッチ26aに接続される。光スイッチ26aには、ホルダー22aに接続された光ファイバー23aのすべてが接続されている。光スイッチ26aには、光ファイバー23cを介して光源27から光が供給される。ホルダー22bにも同様に複数の光ファイバー23bが接続されている。各光ファイバー23bは、各被検出部からの光を受けるため、各光ファイバー23aに対向する適当な位置に配置される。すべての光ファイバー23bは、光スイッチ26bに接続される。光スイッチ26bは、光ファイバー23dにより検出装置29に接続される。

【0018】光源27（たとえば白色光源）からの光は、光ファイバー23cを介して光スイッチ26aに導かれる。光スイッチは、切り替え機構により、特定の光ファイバー23aに光を導く。そして、特定の被検出部に保持されるサンプルに光が照射される。サンプルからの透過光は、光ファイバー23b、光スイッチ26b、および光ファイバー23dを介して検出装置29により検出され、サンプルの状態が光学的に測定される。

【0019】図5は、化学発光測定、あるいはシンチレーション・プロキシミティ・アッセイを行うのに適したシステムを示す。このシステムは、発光そのものを測定するため、光源は必ずしも必要ではない。被検出部である複数のフローセルあるいはキャピラリーを有するマイクロ流体チップ31の上には、マイクロレンズを有するホルダー32が設けられている。ホルダー32には、複数の光ファイバー33が接続されている。ホルダー32は、各光ファイバー33を各被検出部（各フローセルあるいは各キャピラリー）の位置に保持する。光ファイバー33を保持する構造は、たとえば図3に示すものと同様である。光ファイバー33の先端は、サンプルからの発光を取りこむため被検出部に対向する。一端がホルダ

ー32に結合された光ファイバー33の他端は、光スイッチ36に接続される。光スイッチ36には、ホルダー32に接続された光ファイバー33のすべてが接続されている。光スイッチ36は、光ファイバー33'により検出装置39（光電子倍增管）と接続される。マイクロ流体チップの各セルまたは各キャピラリーからの発光は、光スイッチ36の切り替え機構により、適当なタイミングで光ファイバー33を介して検出装置39に導かれる。

【0020】典型的に、マイクロ流体チップには、多数の被検出部が設けられている。それらと同数の光源および検出装置を配備することは、分析システムが小さいため、実質的に不可能である。そこで、本発明では、光源または検出装置とマイクロ流体チップとをつなぐ光ファイバー（光導波路）の途中に光スイッチを配置する。このように光導波路と光スイッチを組合せた機構により、次のようなメリットを得ることができる。

【0021】（1）光源、検出装置の数が少なくなり、コスト低減、システムの小型化が図れる。また、その結果、いかなる検出方法であっても、並列処理ができ、高速処理が可能となる。

【0022】（2）光スイッチのスイッチング時間は、レーザースキャン時間より短くすることができ、従来技術より速く処理を行うことができる。

【0023】（3）レーザースキャンによる高速化では、チップへの制約（セルやキャピラリーの配置の制約等）が多いが、本発明によれば、処理速度は実質的に被検出部の数だけで決まり、チップ設計に合わせて光ファイバー（光導波路）の位置を変えるだけで良いので、フレキシビリティがある。

【0024】（4）スキャンを行う場合と違い、光路は固定されているので、測定再現性が高い。

【0025】

【発明の効果】以上述べてきたように、本発明による光学系は、汎用性が高く、高速処理に適している。したがって、本発明による光学系は、バイオテクノロジー、環境測定、ファインケミカル等の分野において、 μ TASやマイクロリアクターのための分析システムに有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 従来のマイクロ化学分析システム用光学系を示す模式図である。

【図2】 本発明による光学系を用いたマイクロ化学分析システムを示す模式図である。

【図3】 本発明による光学系に関し、光ファイバーを設置する構造を示す概略断面図である。

【図4】 本発明による光学系を用いたもう一つのマイクロ化学分析システムを示す模式図である。

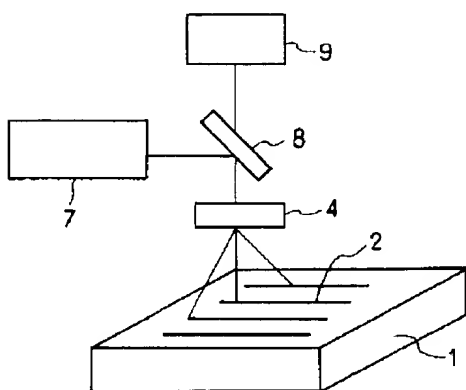
【図5】 本発明による光学系を用いた他のマイクロ化学分析システムを示す模式図である。

【符号の説明】

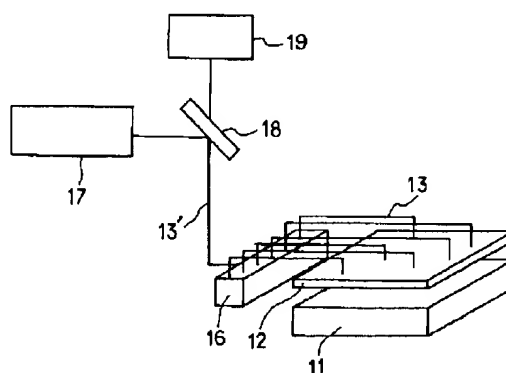
1, 11, 21, 31 マイクロ流体チップ、13, 2

3a, 23b, 23c, 23d, 33 光ファイバー、
16, 26a, 26b, 36 光スイッチ。

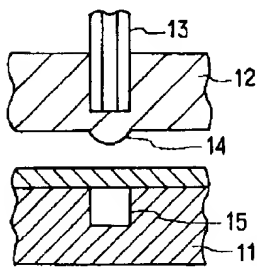
【図1】



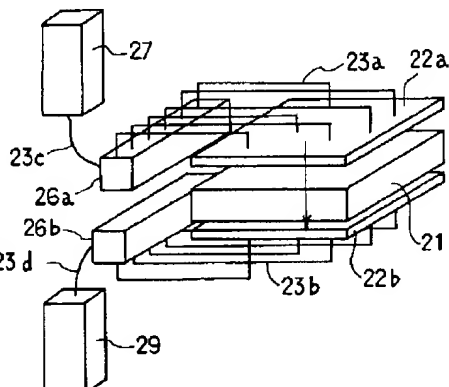
【図2】



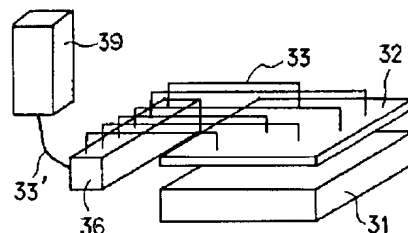
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G042 AA01 HA10
 2G043 AA03 BA16 CA03 EA01 HA02
 KA09 LA02
 2G054 AA02 AB07 EA01 EA03 EA04
 FA12 FA16 FA20 FB04 GA05
 GB01
 2G059 AA05 BB04 EE01 EE12 GG01
 JJ12 JJ13 JJ17 JJ22 JJ23
 KK02